

В данной фракции эритроцитов интенсивность флуоресценции расщепленного субстрата FITC-DEVD-fmk была в 3,5 раз выше чем контрольных клетках. Воздействие 1 мМ t-BHP приводило к активации каспазы-3 у $91,1 \pm 4,9\%$ эритроцитов, при этом уровень интенсивности флуоресценции расщепленного субстрата FITC-DEVD-fmk в данной группе клеток был в 7,4 раза выше, чем в контроле. Обработка эритроцитов 2 мМ t-BHP вызывала активацию каспазы-3 в $98,6 \pm 0,6\%$ клеток, а интенсивность флуоресценции расщепленного субстрата FITC-DEVD-fmk возростала в 8,6 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в эритроцитах человека при окислительном стрессе, вызванном краткосрочным воздействием t-BHP, происходит дозозависимая активация каспазы-3.

Литература:

1. Maellaro E. et. al. // Acta Diabetol. 2013. V.50 №4. P. 489–495.
2. Polak-Jonkisz D. et. al. // Clin. Biochem. 2013. V. 46. P. 219–224.
3. Calderón-Salinas J.V. et. al. // Mol. Cell. Biochem. 2011. V. 357. № 1-2. P. 171–179.
4. Mahmud H. et. al. // Cardiovasc. Res. 2013. V. 98. № 1. P. 37–46.
5. Bratosin D. et al. // Cytometry A. 2009. № 75A. P. 236–244.

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

Бореко Е.И.¹, Шадыро О.И.², Фроленков К.А.³

¹НИИ эпидемиологии микробиологии, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

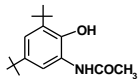
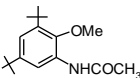
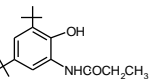
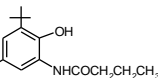
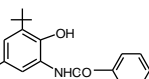
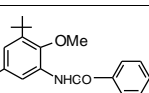
³РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Общим недостатком противовирусных препаратов является быстрое развитие лекарственной устойчивости возбудителя. Особую актуальность эта проблема приобрела для борьбы с герпетической (из-за возникновения ацикловир-резистентных штаммов) инфекцией [1]. Проблема привыкания вынуждает создавать новые препараты и реализовывать новые подходы к ингибированию репродукции вирусов (искать новые мишени). Кроме того, современные противовирусные препараты, особенно производные нуклеозидов, наряду с высокими вирусингибирующими свойствами потенциально опасны нежелательными побочными эффектами вследствие возможного воздействия на генетический аппарат «клетки-хозяина». В связи с этим для ингибирующего воздействия на

цикл размножения вирусов весьма привлекательными являются этапы взаимодействия вируса и «клетки-хозяина», не связанные непосредственно с процессами кодирования и реализации генетической информации вируса. Такими свойствами могут обладать N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола.

Результаты фармакологического тестирования синтезированных соединений на клеточных культурах представлены в таблице.

Таблица – Токсические и вирусингибирующие свойства N-ацильных производных 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола на культуре клеток

№	Структурная формула соединения	МПК, мкМ	ЭК ₅₀ , мкМ	МПК/ ЭК ₅₀
1		379,18	8,54	44,40
2		400,00	798,00	0,50
3		720,83	38,20	18,87
4		342,34	3,80	90,09
5		1228,76	131,70	9,33
6		50,00	79,37	0,63

Установлено, что исследуемые вещества обладают низкой токсичностью в отношении культур клеток рабдомиосаркомы человека.

Как видно из таблицы, три синтезированных соединения (1, 2, 3) обладают выраженной способностью подавлять размножение вируса простого герпеса первого типа в культуре клеток. Метилирование аминогруппы у производных 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола (соединения 2, 6 в отличие от 1, 5) приводит к неактивным в отношении вируса простого герпеса первого типа образцам, что указывает на важную роль гидроксильной группы в механизме противовирусного действия.

Полученные экспериментальные результаты позволяют считать N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола новой группой нуклеозидных ингибиторов размножения вируса простого герпеса.

Для дальнейших исследований перспективным является N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид (1) как наиболее простой в получении и обладающий высокой противогерпетической активностью.

Литература:

1. Николаева, С.Н. Штаммы вирусов, обладающие лекарственной устойчивостью / С.Н. Николаева, Н.И. Павлова, Е.И. Бореко // Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиол., клиника, микробиол., вирусол. и иммунол.): статьи и тезисы I итоговой научно-практической конференции, Минск, 8-9 апреля 1998 г. / БелНИИЭМ, гл. ред. Л.П. Титов. – Минск, 1998. – С. 581.

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Бореко Е.И.¹, Шадыро О.И.², Фроленков К.А.³

¹НИИ эпидемиологии микробиологии, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

³РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Установление выраженной противогерпетической активности N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида в опытах на клеточных культурах послужило основанием для изучения антигерпетического эффекта данного соединения в экспериментах *in vivo*.

Опыты проведены на беспородных белых мышах самцах массой 20–25 г. Образцы мазей N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида готовили на вазелине. В качестве препаратов сравнения использовали мази ацикловира (2,5 %) и бутаминофена (1 %). Для моделирования герпетического поражения кожи использовали вирус герпеса простого I типа (ВГП, штамм 1 С). Экспериментальный кожный герпес воспроизводили по методике, описанной в [Boyd M.R. et al. 1988], с некоторыми модификациями. Под эфирным наркозом внутреннюю поверхность правой ушной раковины мышей скарифицировали инъекционной иглой, затем на место скарификации наносили 20 мкл вирусосодержащей жидкости (среда DMEM с 10 % сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота). Реакцию кожи на заражение герпесом учитывали 4-х ступенчатой шкале. Оценки эритемы и наличия везикул суммировали. Для каждой группы животных вычисляли средний балл.